

München, 1960

**Die quantitative
Plasmafibrinogenbestimmung
als Methode unspezifischer
Bluteiweißreaktionen**

Jochen Bauke

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. Bodechtel

**Die quantitative
Plasmafibrinogenbestimmung als Methode
unspezifischer Bluteiweißreaktionen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Jochen Bauke
aus Frankfurt/Main

München
1960



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. H. LEY
Korreferent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Tag der mündlichen Prüfung: 12.1.1960

MEINEN VEREHRTEN GROSSZÜGIGEN ELTERN

GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554012_0046

INHALTSÜBERSICHT

I. PROBLEME:

Widerspruchsvoller Ausfall von Blutkörperchensenkung einerseits
- Elektrophorese und Serumlabilitätsproben andererseits:

- a) erhöhte Senkung - unauffällige Elektrophorese und Serumlabilität
- b) normale Senkung - pathologische Elektrophorese und Serumlabilität

Senkungsbeeinflussende Faktoren

Notwendigkeit der Fibrinogenbestimmung.

II. METHODIK DER FIBRINOGENBESTIMMUNG:

Allgemeines:

Geschichte der quantitativen Fibrinogenbestimmungen

Die umstrittene Plasma-Papierelektrophorese

Eigene Untersuchungen zur Plasma-Papierelektrophorese

Methode nach F. H. Schulz

Normalwerte des Fibrinogen

Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

III. UNTERSUCHUNGEN:

Fibrinogenbestimmung bei 30 Gesunden

Doppelbestimmungen bei 30 Patienten

Versuche mit CaCl_2

Fibrinogenbestimmungen bei 60 Patienten

- a) akute Entzündungen
- b) chronische Entzündungen
- c) Lymphogranulomatose
- d) Malignome
- e) Lebererkrankungen
- f) Fälle mit auffälligen Plasmaeiweissbefunden

IV. DISKUSSION:

Senkungsbeschleunigende Faktoren ?

- a) Einfluss von normalem, grenznormalem Fibrinogen, von Fibrinogenverminderungen (Hypinosen) und Fibrinogenvermehrungen (Hyperinosen) auf die Blutkörperchensenkung
- b) Senkung auch z. T. vom Fibrinogen unabhängig
- c) Zusammenwirken von Globulinen und Albuminen bei Formung des Senkungswertes
- d) Verhältnisse bei Senkung über 100 mm in der ersten Std.
- e) Einfluss von Anämie, Gallensäuren, Azidose und Refraktometerwert auf den Ausfall der Senkung

Nebenbefund: Dominanz des kurzen Weltmann-Bandes

Ausfall der quantitativen Fibrinogenbestimmung bei verschiedenen Erkrankungen

Ausfall der quantitativen Fibrinogenbestimmung bei ungeklärten Senkungsfällen

Die quantitative Fibrinogenbestimmung als Leberfunktionstest

Brauchbarkeit der Fibrinogenbestimmung

Vorschläge zu weiteren Untersuchungen

V. ZUSAMMENFASSUNG:

Notwendigkeit und Brauchbarkeit der Fibrinogenbestimmung nach F. H. Schulz

Altersabhängigkeit der Plasmaeiweisszusammensetzung

Effekt von Hyperinosen = Senkungsbeschleunigung

Effekt von Hypinosen = Senkungsbremsung

Senkungen z. T. auch vom Fibrinogen unabhängig, Primat des Fibrinogen

Dominanz des kurzen Weltmann-Bandes

Zusammenhänge zwischen Fibrinogen und α_2 -Globulinen
Fibrinogenspiegel bei Erkrankungen

VI. LITERATURANGABEN.

I. PROBLEME

Häufig steht der Kliniker verwundert vor Fällen mit niedriger oder normaler Blutkörperchensenkung (BKS), bei denen er auf Grund von pathologischen Veränderungen in Elektrophorese und Serumlabilitätsproben eine hohe Senkungsbeschleunigung erwarten würde.

Bei manchen Patienten hingegen stellt er eine deutliche Senkungsbeschleunigung fest, die er sich bei unauffälliger Elektrophorese und Serumlabilität nicht erklären kann. Warum lassen im einen Falle die pathologisch verschobenen Bluteiweisskörper die erwartungsgemässe Senkungsbeschleunigung vermissen? Warum stösst man im anderen Falle bei unauffälliger Elektrophorese und Serumlabilität auf hohe Senkungswerte?

Stellt man vergleichende Betrachtungen an zwischen BKS einerseits und Serumlabilitätsreaktionen und Elektrophorese andererseits, so muss man sich stets der Tatsache bewusst sein, dass die BKS zum Unterschied von Elektrophorese und Serumlabilitätsproben eine Plasmareaktion ist.

Der Ausfall der Serumuntersuchungen hängt im wesentlichen von der Beschaffenheit und Menge der Albumine und Globuline und von Verschiebungen der Globulinunterfraktionen ab.

Bei der BKS tritt zu diesen Bluteiweisskörpern noch das Fibrinogen (Fbg) als determinierender Faktor hinzu, ja nach WESTERGREN ¹⁾, KATZ-LEFFKOWITZ ²⁾, LEFFKOWITZ ³⁾, FRIMBERGER ⁴⁾, KLIMA-BODART ⁵⁾, GOHR ⁶⁾, WALDENSTROEM ⁷⁾ und WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾ ist das Fbg dasjenige Protein, das die Senkung am stärksten beeinflusst und zwar im Sinne einer Beschleunigung. Das Fbg weist als labilstes Protein am ehesten die Fähigkeit auf, als klebriges Gel die Agglomeration der Erythrozyten zu begünstigen. GORDON-WARDLEY ⁹⁾ beobachteten Senkungen bei experimentellem Zusatz von isolierten Proteinfractionen und Gemischen. JORPES ¹⁰⁾ berichtete über Zunahme der Senkungsbeschleunigung parallel dem steigenden Fibrinogengehalt. WUHRMANN-WUNDERLY ¹¹⁾ beschreiben die quantitative senkungsbeschleunigende Wirkung der einzelnen Bluteiweisskörper sogar in einer Formel:

$$\text{Fbg} : \beta - + \gamma - \text{Glob} : \alpha - \text{Glob} : \text{Alb} = 100 : 20 : 2 : 1,5.$$

Ist nun das Ausmass der Senkungsbeschleunigung lediglich durch die Höhe des Fibrinogenspiegels bestimmt? Kann man somit von Elektrophorese und Serumlabilitätsproben auf Albumine und Globuline schliessen, von der BKS auf das Fibrinogen? Das ist leider nicht möglich. Die BKS stellt in ihrer Einfachheit

und Unspezifität ein wertvolles Such- und Triagehilfsmittel für den Arzt am Krankenbett dar. Sie ist aber - und das sollte man sich stets vor Augen halten - eine Resultante aus einer Vielzahl von Faktoren, die zu überblicken hiermit versucht sei:

SENKUNGSBESCHLEUNIGENDE FAKTOREN:

(Reihenfolge entsprechend der Abnahme der beschleunigenden Wirkung)

1.) Verschiebungen der Plasmaproteine (= Plasmaballungsfaktor (PBF) nach FRIMBERGER ⁴⁾)

- a) Dysproteinämien: Fibrinogenvermehrung, Globulinvermehrungen, Albuminverminderung
- b) Paraproteinämien: Makroglobulinämien, Plasmozytome, Kryoglobulinämien
- c) Hyperproteinämien.

2.) Zelluläre Faktoren

- a) Minimalsediment: Erythrozytenzahlverminderung bei Anämien
- b) Erythrozytenballungsbereitschaft (EBB): meist unverändert
- c) Form der Erythrozyten: Megalozytose bei Pemiziosa oder Makroplanie der Erythrozyten bei Leberzirrhose
- d) Hämoglobingehalt der Erythrozyten: Gewicht der Erythrozyten und Bindung ans Haptoglobulin Jayle vom Hb-gehalt abhängig

3.) Nebenfaktoren

- a) Entquellende Salze im Serum
- b) pH-Wert des Serums
- c) Viskositätszunahme

SENKUNGSVERLANGSAMENDE FAKTOREN:

- 1.) Hypoproteinämie (z. B. Hypinose)
- 2.) Polyglobulie
- 3.) EBB-schädigung bei Anämien und Hyperthyreose
- 4.) CO₂-vermehrung bei Azidose
- 5.) Vermehrung oberflächenaktiver Gallensäuren bei Icterus
- 6.) Cholesterin und Lezithin bei Lipoidvermehrung

- 7.) Hämodynamisches Kreislaufversagen: Hydrämie, Erythrozytose, Azidose, Fbg-veränderung bei Leberstauung
- 8.) Vegetative Stigmatisation (hormonelle Bluteiweißstörung).

Obwohl nur die wichtigsten, allgemein anerkannten (laut FRIMBERGER ⁴⁾, KLIMA-BODART ⁵⁾, WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾ und HORST-LINDEN-SCHMIDT ¹²⁾ senkungsbeeinflussenden Faktoren aufgeführt sind, ist deutlich zu erkennen, von wievielerlei Umständen der Ausfall der BKS abhängig ist. Oft wird das Bild durch gleichzeitig wirksame gegensätzliche Faktoren besonders undurchsichtig. Wie schon aus der Aufzählung der senkungsbeschleunigenden Faktoren ersichtlich ist, hat der Plasmapallungsfaktor (PBF) den größten, ja entscheidenden Einfluss auf den Ausfall der BKS. Der PBF setzt sich bekanntlich aus Fibrinogen, Globulinen und Albuminen zusammen. Es erschien daher angebracht, den wichtigsten Anteil des PBF das Fibrinogen (zumal Globuline und Albumine mit der Serumelektrophorese bestimmt werden) isoliert ins Auge zu fassen.

II. METHODIK DER FIBRINOGENBESTIMMUNG

Auf der Suche nach einer für den Kliniker brauchbaren Fbg-bestimmung fanden wir folgende Methoden angegeben (chronologisch geordnet):

- 1) Fbg-bestimmung durch Aussalzen mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ oder Na_2SO_4 1940
- 2) Refraktometrie n. Reiss (Plasmarefr. wert minus Serumrefr. -wert = Fibrinogen 1942
- 3) Aethanolfraktionierung n. COHN ¹³⁾ 1946
- 4) Folin-Wu Colorimetrie n. WUHRMANN ¹¹⁾ 1947
- 5) Kjeldahlometrie n. Cullen-Van Slyke 1951 (siehe F.H. SCHULZ ¹⁴⁾)
- 6) Plasmaelektrophorese n. GRASSMANN-HANNIG ¹⁵⁾ 1951
- 7) Biuret-Colorimetrie n. ESSER-HEINZLER ¹⁶⁾ 1952
- 8) Gravimetrie n. JAHNKE ¹⁷⁾ 1952
- 9) Nephelometrie n. GEROK ¹⁸⁾ 1953
- 10) Volumetrische Hitzefibrinbestimmung n. F.H. SCHULZ ¹⁹⁾ 1956

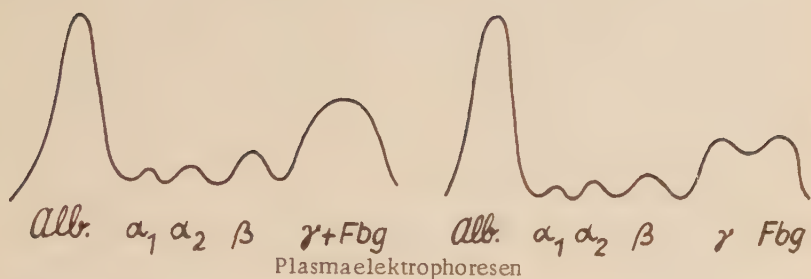
Es fällt auf, dass im Laufe der Jahre eine Methode die andere ablöste. Stets

war man bemüht, die Umständlichkeit der Verfahren zu verringern und eine brauchbare Exaktheit der Messwerte zu erzielen. Die Aussalzung des Fbg aus dem Plasma mittels Ammoniumsulfat oder Natriumsulfat zeitigte ungenaue Ergebnisse, da sich einerseits die Fällungsbereiche der Proteinfractionen überschneiden (d.h. ehe das Fbg vollständig ausgefällt ist, fallen Teile der groddispersen Globuline aus) und da andererseits vor allem bei pathologisch verändertem Plasma völlig verschiedenartig zusammengesetzte Eiweisskörperfraktionen ausfallen können. Die Refraktometrie n. Reiss, die Aethanolfraktionierung nach Cohn, die Folin-Wu Colorimetrie n. Wuhrmann wurden verdrängt von der Kjeldahlometrie n. Cullen-Van Slyke, der Biuret-Colorimetrie n. Esser und der Nephelometrie n. Gerok. Alle diese Methoden erfordern jedoch erheblichen Zeit- und Apparataufwand. Auch die gravimetrische Fbg-bestimmung n. Jahnke erscheint zu zeitraubend und zeigt bei höheren Fbg-werten Ungenauigkeit.

Endlich glaubte man, mit der Plasmapapieroelektrophorese eine geeignete einfache Fbg-bestimmung in der Hand zu haben. Nachdem BERKES-KARAS²⁰⁾, ANTONINI-PIVA²¹⁾ und SCHEIFFARTH²²⁾ behaupteten, das Fbg mittels der Papieroelektrophorese quantitativ bestimmen zu können, proklamierten HIRSCH-CATTANEO²³⁾ die Plasmapapieroelektrophorese sogar als die einfachste und exakteste Methode der Fbg-bestimmung.

Gleichzeitig erhoben sich jedoch gewichtige Gegenstimmen, darunter die der anerkannten Bluteiweissforscher WUHRMANN-WUNDERLY⁸⁾, SCHNEIDERBAUR-RETTENBACHER²⁴⁾, BENNHOLD²⁵⁾, ANTWEILER²⁶⁾, SCHULZ²⁷⁾, WUNDERLY²⁸⁾, FRANKLIN²⁹⁾, ESSER-HEINZLER¹⁶⁾, FISCHBACH³⁰⁾ und REECE-JEPSON³¹⁾. Alle diese fanden eine ungenaue Trennung der Fibrinogenfraktion von den ihr benachbarten β - und γ -Globulinen. Ebenso einmütig konstatierte man die zu grosse Affinität des Linearproteins Fbg zur Zellulosefaser. Daher verwarf man die Plasma-Papieroelektrophorese als geeignete Methode der quantitativen Fbg-Bestimmung.

Nach eigenen Untersuchungen mit der Plasma-Papieroelektrophorese n. GRASSMANN-HANNIG¹⁵⁾ kamen wir zu der gleichen Auffassung: Wir stellten bei 20 Patienten parallellaufend Plasma- und Serum-papieroelektrophoresen an. Die Plasmaelektrophoresen zeigten durchweg Überlagerungen der γ -Globuline mit Fbg. In der Hälfte der Fälle trennte sich das Fbg überhaupt nicht von den γ -Globulinen, d.h. die Plasmaelektrophorese zeigte eine scheinbare γ -Globulinvermehrung. In der anderen Hälfte der Fälle erschien das Fbg bei dem am langsamsten wandernden γ -Globulinanteil:



Eine zwischen β - und γ -Globulinfraktion klar abgesetzte Fbg-fraktion konnten wir in keinem einzigen Fall entdecken.

Wir wandten uns nach diesen unbefriedigenden Ergebnissen einer neuen Methode zu. Diese wurde 1956 von F.H. SCHULZ ¹⁹⁾, Leipzig entwickelt und weist die Vorzüge von bestechender Einfachheit, Schnelligkeit und ausreichender Exaktheit auf.

METHODE NACH F. H. SCHULZ

(Volumetrische Hitzefibrinbestimmung)

Es handelt sich um eine Hitzeausfällung des Fbg aus Citratplasma. In gradu-
ierten Zentrifugenröhrchen (Nissel-Röhrchen) wird der Fbg-gehalt direkt ab-
gelesen. Es werden benötigt:

- 1.) 3,8%ige Na-citratlösung, wie sie allgemein zur BKS-bestim-
mung verwendet wird
- 2.) Nissel-Röhrchen mit Spezialgraduierung
- 3.) eine Urinzentrifuge mit mindestens 2000 U/min
- 4.) ein Brutschrank mit Thermostat oder ein Wasserbad von 56°C.

Man gewinnt aus einer Mischung von 0,5 ccm Na-citrat (3,8%ig) und 4,5 ccm Nüchtemblut (in 5 ccm-Spritze) 1 ccm Plasma. Dieses Plasma wird bis zum Teilstrich 1 ccm in das Nisselröhrchen eingefüllt. Das Röhrchen wird in ein vorbereitetes Wasserbad oder einen Brutschrank mit der Temperatur 56°C gebracht und 7 Minuten dieser Temperatur ausgesetzt. Dabei bildet sich eine gallertige Ausfällung. Die Nisselröhrchen werden anschliessend in einer Urinzentrifuge bei 2000 Umdrehungen/min 12 Minuten zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren hat sich das ausgefallene Hitzefibrin als weisser Niederschlag in der Spritze des Röhrchens abgesetzt. Die Höhe und damit die Menge des Niederschlages kann unschwer an den eingeritzten Teilstrichen abgelesen werden. Nach Schulz beträgt der Fbg-gehalt, der einem Teilstrich (= 0,01 ccm) in den Nisselröhrchen bis zum Teilstrich 0,07 ccm entspricht, 70 mg% bei Werten, die eine Hitzefibrinausfällung von 0,08 ccm und darüber ergeben, entspricht ein Teilstrich ungefähr 80 mg%.

Laut Schulz wird folgendermassen abgelesen:

bis Teilstrich 0,07 ccm :	1 Teilstrich = 70 mg%
über Teilstrich 0,07 ccm :	1 Teilstrich = 80 mg%

1 Teilstrich = 0,01 ccm

NORMALWERTE DES FIBRINOGEN

Die physiologische Schwankungsbreite des Fbg zwischen 200-500 mg% er-
scheint zunächst recht gross. Es besteht indessen eine Alters- und Geschlechts-
abhängigkeit der Plasmaproteine, über die man sich im klaren sein muss,
ehe Schlüsse aus Untersuchungsergebnissen gezogen werden können. Die Un-
tersuchungen von F. H. SCHULZ¹⁴⁾, KERRINNES - JAUERNIG/KNOBLOCH³²⁾

und NOECKER - BEMM ³³⁾ und ferner die Arbeiten von LASCH ³⁴⁾, BERGEL ³⁵⁾, E. und R. ABDERHALDEN ³⁶⁾, SOERGEL ³⁷⁾, BOCK ³⁸⁾, M. BUERGER ³⁹⁾ und RAFSKY - BRILL - STERN - COREY ⁴⁰⁾ beschäftigen sich mit der Altersabhängigkeit der Bluteiweisskörper. Sie haben folgende wichtige Punkte zu Tage gefördert:

- 1) Der Fbg-spiegel steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an; während die Normalwerte bei Patienten bis zum 20. Lebensjahr um 330 mg% schwanken, belaufen sie sich bei Patienten zwischen 60 - 70 Jahren auf etwa 480 mg%. Ob diese höheren Fbg-werte im Alter durch eine gleichzeitige Abnahme der Fibrinolyse bedingt ist, bleibt noch abzuklären.
- 2) Die grobdispersen Globuline nehmen mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu, während die feindispersen Albumine abnehmen: die Albumine fallen von ca. 63% in den ersten beiden Lebensjahrzehnten auf ca. 52% im Alter über 70 Jahre ab, während die Globuline von ca. 37% auf ca. 48% ansteigen. Ein γ -Globulinspiegel von 13,5% ist für 20jährige Patienten normal, während der normale γ -Globulinspiegel bei Patienten über 60 Jahre 16,5% beträgt. Meines Erachtens sollte auf diese Tatsache bei der Bewertung der Elektrophorese Rücksicht genommen werden. Der Überbewertung der Elektrophorese und der ausserordentlich grossen Uneinheitlichkeit der Normalwerte in den Kliniken wäre damit ein Riegel vorgeschoben.
- 3) Das Gesamtprotein erfährt im Laufe des Lebens eine kontinuierliche Verminderung: in den ersten beiden Lebensjahrzehnten sind Werte um 7,35 g% normal, im Alter über 70 Jahre 6,75 g% die Regel.
- 4) Frauen haben höhere Gesamteiweisswerte und einen höheren Fbg-spiegel: das Gesamtprotein ist beim weiblichen Geschlecht durchweg 0,5 - 0,1 g% höher. Das Fbg ist ebenfalls in allen Fällen vermehrt und zwar um 10 - 40 mg%. Vielleicht findet hier die etwas höhere Senkungsbeschleunigung bei Frauen eine Erklärung?

Bringt man also z.B. den Fibrinogenwert von 250 mg% in Zusammenhang mit dem Alter des Patienten, so wird man bei einem Mann von 60 Jahren von einer relativen Fbg-verminderung (Hypinose) sprechen, bei einem jungen Patienten dagegen den Wert als im Bereich der Norm befindlich auffassen müssen. Wir hielten uns an die Schulz'schen Mittelwerte ¹⁴⁾, die mit denen von JAUERNIG-KNOBLOCH ³²⁾ weitgehend übereinstimmen und be-

trachteten Schwankungen von $\pm 150 \text{ mg}\%$ als Bereich der Norm. Bei Werten unter $200 \text{ mg}\%$ spricht man von Hypinose, bei Werten über $500 \text{ mg}\%$ von Hyperinose.

Physiol. Fbg-zunahme im Alter: Mittelwerte in $\text{mg}\%$

	n. Jauernig-Knobloch	n. Schulz
10 - 19 J.	318	343
20 - 29 J.	338	369
30 - 39 J.	388	384
40 - 49 J.	417	438
50 - 59 J.	461	464
60 - 69 J.	478	471
70 - 85 J.	493	-

III. UNTERSUCHUNGEN

Wir prüften die Schulz'sche Hitzefibrinbestimmung zunächst durch Untersuchungen an 30 Gesunden, führen 30 Doppelbestimmungen zur Ermittlung der Genauigkeit der Methode durch und stellten Versuche mit CaCl_2 an, ehe wir daran gingen, den Fbg-spiegel bei 60 Patienten zu bestimmen.

1. Fbg-bestimmungen bei 30 Gesunden:

Die Probanden rekrutierten sich aus allen Altersklassen von 19 - 65 Jahren. Es handelte sich um 28 Männer und 2 Frauen. Die von Schulz beschriebene Altersabhängigkeit des Fbg ist deutlich erkennbar. Der Fbg-spiegel steigt mit zunehmendem Alter von $300 \text{ mg}\%$ auf $500 \text{ mg}\%$ an. Nur in 3 Fällen lag der Fbg-spiegel mit 220, 280 und $280 \text{ mg}\%$ unter der $300 \text{ mg}\%$ -Grenze. Die Abweichungen von den Schulz'schen und Jauernig-Knobloch'schen Mittelwerten schwanken zwischen Null und $150 \text{ mg}\%$; dabei lagen die Werte nur in 6 Fällen höher, in 4 Fällen war keine Abweichung zu beobachten. Auffallend erschienen uns die niedrigen Fbg-werte in den restlichen 20 Fällen. Während die oben genannten 6 Fälle nur um $10 - 80 \text{ mg}\%$ höher liegende Werte aufwiesen, zeigten diese 20 Fälle Werte, die um $5 - 150 \text{ mg}\%$ niedriger lagen als die Schulz'schen Mittelwerte. Mit anderen Worten: wir ermittelten bei unseren Bestimmungen an Gesunden in allen Altersstufen im Durchschnitt um $35 \text{ mg}\%$ tiefer liegende Fbg-werte als Schulz und Jauernig-Knobloch. Von den Schulz'

schen Mittelwerten, die auf die verschiedenen Altersgruppen bezogen sind, ausgehend, kann also - wie unsere Untersuchungen zeigen - die physiologische Schwankungsbreite des Fbg mit $\pm 150 \text{ mg\%}$ angesetzt werden.

Fibrinogenwerte von 30 Gesunden in $\text{mg\%}$

Alter	Werte n. Schulz und Jauernig-Knobloch	eigene Werte	Differenz
19 J.	320 - 340	385	+ 45
22 "	340 - 370	300	- 40
23 "	340 - 370	280	- 60
24 "	340 - 370	220	- 120
24 "	340 - 370	280	- 60
24 "	340 - 370	315	- 25
29 "	340 - 370	350	0
36 "	380 - 390	470	+ 80
42 "	420 - 440	420	0
45 "	420 - 440	385	- 35
45 "	420 - 440	360	- 60
46 "	420 - 440	420	0
46 "	420 - 440	330	- 90
47 "	420 - 440	385	- 35
47 "	420 - 440	465	+ 25
48 "	420 - 440	415	- 5
48 "	420 - 440	415	- 5
50 "	460	390	- 70
50 "	460	360	- 100
51 "	460	470	+ 10
53 "	460	330	- 130
54 "	460	460	0
56 "	460	360	- 100
59 "	460	310	- 150

Alter	Werte n. Schulz und Jauernig - Knobloch	eigene Werte	Differenz
60 J.	470 - 480	490	+ 10
60 "	470 - 480	400	- 70
62 "	470 - 480	435	- 35
64 "	470 - 480	500	+ 20
65 "	470 - 480	395	- 75
67 "	470 - 480	390	- 80

2. Doppelbestimmungen bei 30 Patienten:

Um die Genauigkeit der Schulz'schen volumetrischen Hitzefibrinbestimmung zu ergründen, gewannen wir bei 30 Patienten (männlich) - ebenfalls aus allen Altersstufen - mit jeweils einer Blutentnahme (nüchtern) 2 ccm Citratplasma aus 5 ccm Blut. Für zwei Nisselröhrchen ergab dies je 1 ccm. Die beiden Nisselröhrchen wurden im gleichen Wasserbad und in der gleichen Zentrifuge zusammen defibriniert.

Doppelbestimmungen bei 30 Patienten

Alter	Fbg in mg%		Abweichung
	1. Wert	2. Wert	
46 J.	210	250	40
75 "	440	460	20
47 "	450	480	30
24 "	220	210	10
22 "	160	140	20
70 "	305	300	5
64 "	310	305	5
23 "	280	280	0
45 "	380	385	5
43 "	260	240	20
53 "	460	445	15
64 "	460	500	40
27 "	405	410	5
75 "	70	70	0
19 "	385	390	5

Alter	Fbg in mg%		Abweichung
	1. Wert	2. Wert	
60 J.	490	490	0
48 "	420	410	10
45 "	300	290	10
49 "	340	330	10
72 "	420	400	20
62 "	435	435	0
75 "	360	360	0
29 "	435	435	0
67 "	270	270	0
36 "	230	230	0
70 "	490	480	10
70 "	260	260	0
17 "	220	230	10
33 "	490	490	0
42 "	420	425	5

Durchschnittsschwankung: insgesamt ca. 10 mg%

Fälle 15 - 30 5 mg%

Die Differenzen betrugen im Höchstfalle 40 mg%; durchschnittlich betrugen sie 9,8 mg%, das bedeutet beim Durchschnittsfibrinogengehalt unserer Fälle von 346 mg% eine Fehlerbreite von 2,78 %. Berücksichtigt man jedoch die Abnahme der Fehlerbreite mit zunehmender manueller Erfahrung des Untersuchenden und berechnet nur die 15 letzten Fälle, so ergeben sich folgende Zahlen:

die Doppelbestimmungswerte schwankten hier um 5 mg%, was beim Durchschnittsfibrinogengehalt von 346 mg% einer Fehlerbreite von 1,44 % entspricht.

In 10 Fällen - 8 davon unter den letzten 15 Fällen - liess sich eine 100%ige Übereinstimmung der beiden Werte feststellen. Eine Abhängigkeit der Fehlerbreite von höheren oder niedrigeren Fbg-werten, vom Alter, von Gesundheit oder Krankheit wurde nicht beobachtet, d.h. die Schwankungen waren auch bei höheren Fbg-werten nicht grösser.

Die physiologische Schwankungsbreite des Fbg-spiegels von ± 150 mg% vor Augen ist die Schulz'sche Methode mit Messfehlern von ca. 5 mg% ausrei-

chend exakt, vor allem für die Beurteilung des Bluteiweissbildes am Krankenbett.

3. Versuche mit Calcium chloratum:

Die Versuche dienten dem Nachweis dessen, dass das Fbg bei 56°C vollständig ausgefällt wird. Citratblut bringt man durch Zusatz von Calciumionen in Form von Calcium chloratum, die die gerinnungshemmende Wirkung des Natriumcitrats aufheben, zur Gerinnung.

- a) Bei 5 Citratblutproben von 5 Patienten entnahmen wir zur Fbg-bestimmung jeweils 1 ccm Citratplasma. Das restliche Citratblut, das noch ca. 1 ccm Citratplasma enthielt, wurde mit Ca Cl_2 im Überschuss versetzt: nach Umschütteln stellte sich in allen 5 Fällen sofortige Gerinnung ein.
- b) Bei 5 anderen Citratblutproben der gleichen 5 Patienten entfernten wir das Citratplasma vollständig durch sorgfältiges Abpipettieren. 1 ccm dieses Citratplasmas verwendeten wir zur Fbg-bestimmung. Nachdem das Fbg ausgefällt war, fügten wir zu dem übrigbleibenden Serum die aufbewahrten Blutkörperchen und Calciumchlorid im Überschuss. Nach Umschütteln war in keinem der 5 Fälle, auch nach 30 Minuten Abwartens, eine Gerinnung zu beobachten.
Wir bestätigen nach diesen Versuchen die Ansichten von SCHULZ¹⁹⁾ und WUHRMANN-WUNDERLY⁸⁾, nach denen das Fbg bei 56°C nach mindestens 5 Minuten vollständig ausgefällt wird.

4. Fibrinogenbestimmungen bei 60 Patienten:

Unsere Untersuchungen galten Krankheitsgruppen, bei denen das Fbg im Bluteiweissbild eine besonders wichtige Rolle spielt. Sie richteten sich demnach auf akute Entzündungen, chronische Entzündungen, Lymphogranulomatose, Malignome, Lebererkrankungen und auf Fälle mit auffälligen Plasmaeiweissbefunden. Letztere waren verstreut über alle Gebiete der inneren Medizin zu finden.

Bei allen Untersuchungen richtete sich unser besonderes Augenmerk auf die Klärung der Ursache für Senkungsbeschleunigung und Senkungsverlangsamung. Wir entdeckten dabei eine grosse Anzahl von zunächst unerklärlich niedrigen Senkungen (bei veränderten Serumeiweisskörpern) und eine relativ kleine Zahl von hohen Senkungsbeschleunigungen bei fehlenden oder geringfügigen Serumlabilitätsveränderungen.

a) Akute Entzündungen:

Von den senkungsbeeinflussenden Faktoren seien jeweils nur die pathologisch veränderten angeführt.

Fall 13 (akute Pleuritis exsudativa): 40 J

BKS 46/80 Fbg 470 mg% (normal)

α_2 -Globuline 13,7 % β - Globuline 17,3 % Weltmann-Band 2

Senkungsbeschleunigung (WB)

durch Globulinvermehrung

Fall 58 (akute Pleuritis exsudativa): 33 J

BKS 73/130 Fbg 490 mg% (hochnormal)

α_1 -Globuline 11,7 % α_2 -Globuline 19,5 % WB 0

Senkungsbeschleunigung durch Globulinvermehrung

Fall 15 (Thrombophlebitis): 57 J

BKS 42:61 Fbg 620 mg% (Hyperinose)

α_2 -Globuline 12,5 % WB 3

Senkungsbeschleunigung durch α_2 -Globuline, vor allem aber durch Hyperinose.

Fall 60 (Akute Tuberkulose) : 70 J

BKS 104/112 Fbg 485 mg% (normal)

α_2 -Globuline 14,3 % Erythrozyten (Ery) 4210000 WB 4

Senkungsbeschleunigung durch α_2 -Globuline und leichte Anämie

Fall 14 (Akute Tuberkulose) : 28 J

BKS 90/122 Fbg 815 mg% (Hyperinose) α_2 -Glob 18,1 % WB 0

BKS 49/88 Fbg 500 mg% (hochnormal) α_2 -Glob 11,4 % WB 5

Senkungsbeschleunigung durch Fbg und α_2 -Globuline

Fall 5 (Akute Lobärpneumonie) : 56 J

BKS 94/100 Fbg 2080 mg% (massive Hyperinose)

α_1 -Globuline 12,8 % α_2 -Globuline 17,8 % WB 2

8 Tage später:

BKS 91/112 Fbg 640 mg% (Hyperinose)

Senkungsbeschleunigung durch Hyperinose und α -Globuline.

Bei 2 Fällen erhielten wir bei den akuten Entzündungen normale Fbg-werte, bei 1 Fall hochnormale. Bei 1 Fall war der Fbg-spiegel leicht, bei 2 Fällen deutlich bzw. extrem erhöht. Man kann also von einer Tendenz zu Hyperinose sprechen. Stets sind diese Hyperinosen vergesellschaftet mit α -Globulinver-

mehrungen. Zu dieser Feststellung kommen auch FOLKERS-MOEBIUS ⁴¹⁾, F.H. SCHULZ ⁴²⁾, FENDEL-GEROK ⁴³⁾, WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾ und MALMOS-BLIX ⁴⁴⁾. Die Fbg-Vermehrung hat bei den akuten Entzündungen den Hauptanteil an der hohen Senkungsbeschleunigung, während bei chronischen Prozessen die Auswirkungen der Globulinverschiebungen überwiegen. Wir stimmen hier mit den Angaben von WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾, SCHULZ ⁴²⁾ und SCHMID-RIES ⁴⁵⁾ überein.

b) Chronische Entzündungen:

Fall 2 (Chronische Polyarthritis) : 34 J

BKS 18/36 Fbg 420 mg% (normal)

α_2 -Globuline 11,8 % γ -Globuline 21,6 % WB 4

Senkungsbeschleunigung durch γ -Globulinvermehrung

Fall 51 (Chronische Polyarthritis) : 29 J

BKS 74/116 Fbg 435 mg% (normal) Ery 3460000

α_2 -Globuline 12,0% γ -Globuline 23,0 % WB 4

senkungsbeschleunigung durch γ -Globulin-vermehrung u. Anämie

Fall 10 (Chronische Polyarthritis, Tuberkulose) : 47 J

BKS 20/47 Fbg 385 mg% (normal) Ery 4 410 000

α_2 -Globuline 12,8 % β -Globuline 17,2 % γ -Globuline 26,0%

Cadmiumsulfatreaktion (CdR) + Thymolprobe (Th) ++ WB 5

Senkungsbeschleunigung durch α_2 - β - γ -Globuline + leichte Anämie

Fall 32 (Chronische Tuberkulose) : 19 J

BKS 52/78 Fbg 385 mg% Fbg 5 Tage später 390 mg% (normal)

α_2 -Globuline 12,3 % γ -Globuline 32,2 % WB 5

Senkungsbeschleunigung durch α_2 - und γ -Glob.vermehrung

Fall 17 (Chronische Pneumonie) : 64 J

BKS 63/100 Fbg 640 mg% (Hyperinose)

α_2 -Globuline 13,2 % γ -Globuline 26,6 %

CdR + Th ++ Takata (Tak) + WB 5

Senkungsbeschleunigung durch α_2 - und γ -Glob.vermehrung und Hyperinose

Fall 18 (Chronische Pneumonie) : 50 J

BKS 50/82 Fbg 420 mg% (normal)

γ -Globuline 24,5 % CdR + Th +++ WB 6

Senkungsbeschleunigung durch γ -Globulinvermehrung

Fall 37 (Endokarditis lenta) : 47 J

BKS 143/147 Fbg 465 mg% (normal) Ery 3 016 000 WB O
 α_1 -Globuline 11,4 % α_2 -Globuline 13,2 % γ -Globuline 25,5%
 Senkungsbeschleunigung durch α_1 - und γ -Globuline, Anämie

Fall 11 (Endokarditis lenta) : 64 J

BKS 75/120 Fbg 350 mg% (normal) Ery 3 600 000
 α_2 -Globuline 15,2 % γ -Globuline 29,0 %
 CdR + Th +++ WB 7 (stumm)
 Senkungsbeschleunigung durch α_2 - und γ -Globulinvermehrung
 und Anämie

Fall 16 (Endokarditis lenta) : 42 J

BKS 20/44 Fbg 420 mg% (normal)
 γ -Globuline 27,5 % Th ++ WB 7,5
 Senkungsbeschleunigung durch γ -Globulinvermehrung.

Bei den chronischen Entzündungen fanden wir fast durchweg normale Fibrinogenwerte. Die Senkungsbeschleunigung, hier meist mässig stark ausgeprägt, lag vor allen Dingen in γ -Globulinvermehrungen begründet. Die γ -Globulinvermehrung fehlte nie, in der Mehrzahl der Fälle waren auch die α_2 -Globuline mehr oder weniger deutlich erhöht. Eine Ausnahme bildete die chronische Pneumonie. Hier stiessen wir in einem Fall auf eine leichte Hyperinose, die wir und mit der besonderen Rolle erklären, die das Fbg im Stoffwechsel der Lunge zu spielen scheint (WUHRMANN-WUNDERLY⁸⁾).

c) Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) :

Fall 8 (M. Hodgkin) : 15 J

BKS 101/124 Fbg 600 (Hyperinose) Ery 4 210 000
 Serumelektrophorese normal WB 6
 Senkungsbeschleunigung durch Hyperinose und leichte Anämie

Fall 32 (M. Hodgkin) : 19 J

BKS 54/81 Fbg 390 mg% (normal)
 α_2 -Globuline 12,3 % γ -Globuline 24,2 % WB 5
 Senkungsbeschleunigung durch α_2 - und γ -Globuline

Fall 45 (M. Hodgkin) : 23 J

BKS 12/35 Fbg 490 mg% (hochnormal)
 α_2 -Globuline 13,5 % WB 4
 Senkungsbeschleunigung durch α_2 -Globuline und Fbg

Fall 52 (M. Hodgkin) : 54 J

BKS 76/106 Fbg 460 mg% (normal) Ery 3 810 000

 γ -Globuline 43,4 % CdR + Th +++ Tak +++ WB 7,5Senkungsbeschleunigung durch γ -Globuline und Anämie

Fall 58 (M. Hodgkin) : 32 J

BKS 59/99 Fbg 490 mg% (hochnormal) Ery 4 440 000

 α_1 -Globuline 11,7 % α_2 -Globuline 19,5 % WB OSenkungsbeschleunigung durch α -Globuline, leichte Anämie und Fbg

Es fanden sich demnach bei unseren Fällen von M. Hodgkin normale bis hochnormale Fbg-werte. In einem Fall war der Fbg-Spiegel deutlich erhöht. Das Fbg war in diesem Fall neben einer leichten Anämie die einzige senkungsbeschleunigende Ursache, denn eine Anämie von 4 210 000 Erythrozyten führt nicht zu einer Senkungsbeschleunigung von 101/124 mm. Man könnte bei Morbus Hodgkin von einer Neigung zu Hyperinose sprechen. Die α - und γ -Globuline waren sehr wechselnd verschoben, teils waren die α -Globuline isoliert vermehrt, teils die γ -Globuline, was wir mit der Zwischenstellung, die die Lymphogranulomatose pathologisch-anatomisch zwischen chronischer Entzündung und Tumor einnimmt, in Zusammenhang bringen. In den Fällen mit normalen Fbg-spiegel sind wohl diese Globulinvermehrungen als die senkungsbeschleunigenden Ursachen anzusehen.

d) Malignome:

Fall 9 (Stammzellenleukämie) : 33 J

BKS 20/46 Fbg 40 mg% (massive Hypinose)

8 Tage später (nach Plasmainfusionen) Fbg 245 mg% (tiefnormal)

 α_2 -Globuline 13,5 % WB 4 Ery 3 190 000Senkungsbeschleunigung durch α_2 -Globuline und Anämie, gebremst durch Hypinose

Fall 12 (Paramyeloblastenleukämie) : 17 J

BKS 16/45 Fbg 430 mg% (normal)

 γ -Globuline 22,5 % Th ++ WB 7 1/2Senkungsbeschleunigung durch γ -Globulinvermehrung

Fall 59 (Myeloblastenleukämie) : 17 J

BKS 47/74 Fbg 225 mg% (tiefnormal) Ery 3 030 000

 α_2 -Globuline 10,9 % γ -Globuline 21,7 %

CdR + Th ++ WB 5

Senkungsbeschleunigung durch α_2 - und γ -Globuline, Anämie

Fall 21 (Prostatacarcinom) : 67 J

BKS 42/70 Fbg 390 mg% (normal)

 α_2 -Globuline 10,4 % β -Globuline 18,0 % γ -Globuline 29,0 %
Th ++ WB 6Senkungsbeschleunigung durch α_2 -, β - und γ -Globuline

Fall 50 (Prostatacarcinom) : 62 J

BKS 86/132 Fbg 435 mg% (normal) Ery 2 850 000

 α_2 -Globuline 17,0 % γ -Globuline 26,2 % CdR + Th ++ WB 5Senkungsbeschleunigung durch α_2 - und γ -Globuline und starke Anämie

Fall 22 (Bronchialcarcinom) : 68 J

BKS 102/111 Fbg 710 mg% (Hyperinose)

Fbg 710 mg% (8 Tage später)

 α_1 -Globuline 10,5 % α_2 -Globuline 15,8 % γ -Globuline 25,8 %
CdR + WB O Ery 4 240 000Senkungsbeschleunigung durch Hyperinose, α - und γ -Globulinvermehrung und leichte Anämie

Fall 27 (Bronchialcarcinom) : 64 J

BKS 29/72 Fbg 530 mg% (normal) CdR + WB O

 α_2 -Globuline 19,7 % β -Globuline 21,0 %Senkungsbeschleunigung durch α_2 - und β -Globuline

Fall 40 (Bronchialcarcinom) : 50 J

BKS 3/11 Fbg 225 mg% (Hypinose)

 α_2 -Globuline 14,0 % WB 3Senkungsbeschleunigung durch α_2 -Globuline, gebremst durch Hypinose

Fall 42 (Bronchialcarcinom) : 64 J

BKS 80/122 Fbg 480 mg% (normal)

 α_1 -Globuline 10,4 % α_2 -Globuline 12,8 % γ -Globuline 37,0 %Senkungsbeschleunigung durch α - und γ -Globulinvermehrung

Bei den Prostatacarcinomfällen sahen wir normale Fbg-werte. Hohe α - und γ -Globulingradienten schienen verantwortlich für recht hohe Senkungsbeschleunigungen. Bei den Leukämien tendierte das Fbg zu niedrigen Werten, in einem Fall zeigte sich mit 40 mg% sogar eine massive Hypinose, die die bei α_2 -Globulinvermehrung und starker Anämie zu erwartende hohe Senkungsbeschleunigung bremste. Neben den α -Globulinvermehrungen fanden

sich erhöhte γ -Globulinwerte.

In 4 Fällen mit gesichertem Bronchialcarcinom war das γ -Globulin stets stark erhöht, das α -Globulin nur in 2 Fällen vermehrt. Die nach Befunden von Schulz erwartete Fbg-vermehrung stellte sich nur in einem Fall ein. Während zweimal der Fbg-spiegel in normaler Höhe lag, wurde er in einem Fall sogar deutlich vermindert gefunden. In diesem Fall mit Hypinose bremsste der Fbg-mangel die erwartete hohe Senkungsbeschleunigung.

e) Lebererkrankungen: Leberparenchymschäden

Fall 1 (Hepatitis epidemica) : 29 J

BKS 4/7 Fbg 350 mg% (normal) Bilirubin dir. $\emptyset$
 γ -Globuline 30,0 % Th +++ WB 7 1/2 indir. 1,21 mg%
 Senkungsbeschleunigung durch γ -Globuline, gebremst durch Gallensäuren

Fall 56 (Chronische Hepatitis) : 36 J

BKS 2/4 Fbg 230 mg% (relative Hypinose)
 γ -Globuline 21,1 % WB 6 Bilirubin dir. $\emptyset$, indir. 1,05 mg%
 Senkungsbeschleunigung durch γ -Globuline gebremst durch Hypinose und Gallensäuren

Fall 36 (Metastasenleber) : 48 J

BKS 4/11 Fbg 180 mg% (Hypinose) Bilirubin dir. $\emptyset$, indir. 0,5 mg%
 γ -Globuline 26,0 %
 CdR (+) Th ++ Tak (+) WB 8
 Senkungsbeschleunigung durch starke γ -Globulinvermehrung verhindert durch Hypinose

Fall 26 (Akuter schwerer Serumicterus) : 53 J

BKS 22/47 Fbg 460 mg% (normal) Bilirubin dir. +++
 γ -Globuline 39,1 % !! indir. 11,6 mg% !
 CdR + Th ++++ Tak ++ WB 7 1/2
 Senkungsbeschleunigung durch extreme γ -Globulinvermehrung gebremst durch Gallensäuren

Fall 16 (Akuter Okklusionsicterus) : 42 J

BKS 20/44 Fbg 420 mg% (normal)
 γ -Globuline 27,5 % Bilirubin +
 CdR $\emptyset$ Th ++ Tak $\emptyset$ WB 7 1/2
 Senkungsbeschleunigung durch γ -Globulinvermehrung gebremst durch Gallensäuren

Lebercirrhosen:

Fall 6 (Lebercirrhose) : 55 J

BKS 27/53 Fbg 300 mg% (relative Hypinose)
 ⌘-Globuline 41,1 % CdR + Th ++ Tak + WB 6
 Senkungsbeschleunigung durch ⌘-Globuline, etwas gebremst
 durch Hypinose

Fall 24 (Lebercirrhose) : 65 J

BKS 67/86 Fbg 640 mg% (leichte Hyperinose)
 nach 4 Tagen mit Plasmainfusionen
 ⌘-Globuline 42,7 % Ery 3 940 000
 Galactosebelastung 9 g CdR + Th +++ Tak +++ WB 6
 Senkungsbeschleunigung durch ⌘-Globuline, Fbg, Anämie

Fall 25 (Lebercirrhose) : 45 J ^o

BKS 28/57 Fbg 360⁺ mg% (normal) Ery 4 400 000
 ⌘-Globuline 31,1 % Th ++ Tak ++ WB 7
 Senkungsbeschleunigung durch ⌘-Globulinvermehrung und leichte
 Anämie

Fall 31 (Lebercirrhose) : 70 J

BKS 30/59 Fbg 300 mg% (relative Hypinose)
 Fbg 260 mg% (relative Hypinose, 3 Woch. später)
 ⌘-Globuline 45,0 % Ery 4 220 000
 CdR + Th +++ Tak ++ WB 8
 Senkungsbeschleunigung durch extreme ⌘-Globulinvermehrung
 und Anämie

Fall 35 (Lebercirrhose) : 75 J

BKS 9/20 Fbg 70 mg% (massive Hypinose)
 ⌘-Globuline 53,0 % Ery 3 300 000
 CdR + Th ++ Tak (+) WB 8
 Senkungsbeschleunigung durch hohe ⌘-Globulinvermehrung
 und Anämie gebremst durch Hypinose

Fall 55 (Lebercirrhose) : 67 J

BKS 11/24 Fbg 270 mg% (relative Hypinose)
 ⌘-Globuline 25,3 % Th ++ WB 5
 Senkungsbeschleunigung durch ⌘-Globuline gebremst durch
 Hypinose

Da die Leber im Zentrum des Eiweisstoffwechsels steht, erscheint eine Analyse der Bluteiweissverschiebungen bei Lebererkrankungen besonders von Interesse. Sie stösst aber auch auf besondere Probleme: schon ein geringer Leberschaden kann einerseits zu deutlichen Verschiebungen im Plasmaproteinogramm führen, andererseits kann bei schweren Lebererkrankungen ein Rest von 1/6 des Lebergewebes die normale Funktion der Leber aufrecht erhalten. Das Fbg wird nach Ansicht der überwiegenden Mehrzahl der Forscher in den Parenchym- und RES-zellen der Leber gebildet, siehe dazu F. H. SCHULZ 42) und 46), FISCHBACH 30), WUHRMANN-WUNDERLY 8), HENLEIN 47) und WHIPPLE 48). Eine zusätzliche Bildung des Fbg in geringem Umfange in den Plasmazellen des Knochenmarkes und in der Lunge scheint möglich, ist jedoch noch nicht endgültig abgeklärt. Was die Höhe des Fbg-spiegels bei Lebercirrhosen angeht, so ist man heute noch geteilter Meinung: während SCHULZ 42) in der Regel Fbg-verminderung und nur in seltenen Ausnahmefällen Hyperinose beobachtet, finden GROS 49) und WUHRMANN-LEUTHARDT 50) unterschiedliche Ergebnisse. Ja WITHMAN-ROSSMILLER-LEWIS 51), FRANKLIN-BEAN-PAUL-ROUTH-HUERGA-POPPER 29) und SCHNEIDERBAUR-RETTENBACHER 52) beschreiben sogar Lebercirrhosen mit normalem oder vermehrtem Fbg.

Bei unseren eigenen Untersuchungen stellten wir schon bei den relativ leichten, nicht cirrhotisch bedingten Leberschäden erniedrigte Fbg-werte fest. Lediglich in 2 Fällen mit akutem Icterus wurde ein normaler Fbg-spiegel angetroffen. Wir haben den Eindruck, dass sich bei den icterogenen Leberschädigungen zuerst Veränderungen in der Elektrophorese einstellen, Serumlabilitätsproben aber ebenso wie die Fbg-spiegelniedrigung etwas nachhinken. 6 Fälle mit wohlausgeprägter Lebercirrhose (mit Ascites und deutlich positiven Serumlabilitätsproben) zeigten durchweg leichte Hypinosen, in einem Fall fiel diese mit 70 mg% extrem aus. Bei einem Patienten lag der Fbg-spiegel bei 640 mg%; dieser hohe Fbg-wert ist jedoch auf die 4 Tage vor der Fbg-bestimmung einsetzende Therapie mit Plasmainfusionen zurückzuführen. Als einzige Veränderung bei den Globulinen sahen wir hohe -gradienten, die aber trotz oft gleichzeitig bestehender Anämie nur mässig beschleunigte Senkungen zeitigten. Wir erklären dies mit dem Mangel an Fbg, dem Hauptanteil des Plasmaballungsfaktors. In einem Fall kam dieser Zusammenhang besonders klar zum Vorschein: bei 53,0 % (!) -Globulinen und 3 300 000 Erythrozyten war die Senkung nur 9/20 mm! Grund war das extrem erniedrigte Fbg (70 mg%).

f) Fälle mit auffälligem Plasmaeiweissbefund:

Fall 3 (Makroglobulinämie Waldenström) : 40 J

BKS 144/146 Fbg 2400 mg% (extreme "Hyperinose")

 β_2 -Globuline 21,1 % (homogene Zacke) Ery 3 220 000

CdR + Th +++ WB O

Ultrazentrifuge: Makroglobuline von S 17 46 % (5 % normal)

Kryoglobuline Spontangelifikation des Blutes ohne Retraktion

Senkungsbeschleunigung (Sofortsenkung) durch Makroglobuline und Anämie

Bei dieser Erkrankung fallen offenbar die exzessiv vermehrten Makroglobuline und die Kryoglobuline zusammen mit dem Fbg aus, weshalb sich die Schulz'sche volumetrische Hitzefibrinbestimmung in diesen Fällen nicht anwenden lässt.

Fall 33 (Hämophilie, A fibrinogenämie) : 24 J

BKS 2/5 Fbg 70 mg% Fbg 15 mg% (extreme Hypinose)

 γ -Globuline 35,0 % Serumlabilität normal

Thrombozyten 187 200 Blutungszeit 2 min

Gerinnungszeit: Beginn 13 min

komplette Gerinnung: 17 min

Prothrombin normal (95)

Eine Senkungsreaktion von 2/5 mm bei 35,0 % γ -Globulinen ist ohne Fbg-bestimmung nicht zu verstehen. Eine extreme Hypinose von 15 mg% (man ist fast geneigt von einer konstitutionellen Apinose zu sprechen) ist der Grund für diese normale Senkung und gleichzeitig für die gestörte Blutgerinnung.

Fall 30 (Duodenalulcus) : 22 J

BKS 2/3 Fbg 160 mg% (Hypinose)

Fbg 40 mg% (14 Tage später)

Elektrophorese und Serumlabilität o.B.

Weshalb der Fbg-spiegel derart stark gesenkt erschien, gelang uns nicht zu ermitteln.

Herzinsuffizienz

Fall 34 (Emphysebronchitis, Rechtsdekompensation) : 61 J

BKS 1/2 Fbg 310 mg% (relative Hypinose)

 α_2 -Globuline 8,8 % γ -Globuline 23,0 % WB 3 (!)

Senkungsbeschleunigung durch Globulinvermehrung verhindert

durch die Folgen des hämodynamischen Kreislaufversagens:
Hydrämie, Azidose, Hypinose, kompensatorische Polyglobulie

Fall 49 (Hypertonie, Rechts + Linksdekompensation) : 72 J
BKS 1/3 Fbg 410 mg% (normal) WB 4
 α_2 -Globuline 11,0 % γ -Globuline 11,0 % (!!) Refr. 5,84
Senkungsbeschleunigende Wirkung durch α_2 -Globuline durch
 γ -Globulinmangel (!) und niedriges Gesamteiweiss verhindert.

Fall 4 (Toxische Myokardschädigung, Rechts-Linksdekompensation) :
BKS 2/4 Fbg 380 mg% (normal) WB 6
Fbg 385 mg% (8 Tage später)
 γ -Globuline 21,3 % CdR + Th ++
Senkungsbeschleunigung durch Azidose verhindert.

Auffallend niedrig ist die Senkung bei Herzdekompensation, und zwar auch bei gleichzeitig bestehenden Entzündungen mit α - und γ -Globulinvermehrungen. Wir fanden allerdings nur in einem Fall eine leichte Hypinose; wir erklären diese Senkungsverlangsamung mit den Folgen, die ein hämodynamisches Kreislaufversagen mit sich bringt wie Hydrämie, kompensatorische Polyglobulie, Azidose und - erst bei Stauungsbedingter Leberschädigung - Hypinose.

Fälle mit normaler Senkung - pathologischem Serum:

In 9 weiteren Fällen unter unseren 60 Patienten war die Senkung normal oder nur gering beschleunigt bei deutlichen Veränderungen der Serumlabilitätsreaktionen und bei zum Teil ausgeprägten Globulinverschiebungen im Elektrophoresebild. Von Seiten des Herzens lagen hier keine Symptome und damit keine senkungsverlangsamenden Faktoren vor. Von diesen 9 Fällen zeigten 8 einen erniedrigten Fbg-spiegel. Bei den Diagnosen überwogen die Lebererkrankungen. Auch hier also wieder ein Hinweis auf die Neigung zu Hypinose bei Leberparenchymschäden !

Nur in einem Fall war der Fbg-wert im Bereich der Norm: die stark erhöhten γ -Globuline (30,0%) hatten bei diesem Patienten eine höhere Senkungsbeschleunigung als 4/7 mm erwarten lassen. Hier erklären wir die Bremsung der BKS durch die Anwesenheit von Gallensäuren im Blut, da das Bilirubin auf dir. 0,5 Ø indir. 1,21 mg% erhöht war. Diese senkungshemmende Wirkung der stark oberflächenaktiven Gallensäuren betonen auch JOLTRAIN-WALTON und AHLBERG (zit. nach KLIMA-BODART ⁵⁾ Seite 4).

Als besonders charakteristisch seien 2 Fälle herausgegriffen: Fall 33 (Hämophilie, Afibrinogenämie): bei einer γ -Globulinvermehrung auf 35,0 % erwartet man eine mässig stark beschleunigte BKS, nicht aber eine Senkung von 2/5 mm. Der Grund war hier eine Hypinose von 15 mg%.

Fall 35 (Lebercirrhose): bei einer Erhöhung der γ -Globuline auf 53,0 % neben einer recht stark senkungsbeschleunigenden Anämie von 3 300 000 Erythrozyten, vermutet man sogar eine sehr starke Senkungsbeschleunigung, nicht aber eine BKS von 9/20 mm ! Auch hier lag eine extreme Hypinose vor (70 mg%). Der Ausfall der Serumlabilitätsproben richtete sich nach α_2 - oder γ -Globulinvermehrungen, war jedoch überall deutlich pathologisch. Abgesehen von den Fällen, in denen andere, senkungsverlangsamende Umstände hinzutreten, ist dem Fbg bzw. dem Fbg-mangel demnach eine ausschlaggebende Rolle bei der Verlangsamung der BKS zuzuschreiben.

Fälle mit hoher Senkung - normalem Serum:

Wie schon erwähnt wurde, tritt diese Konstellation der zuvor beschriebenen gegenüber zahlenmässig weit in den Hintergrund. Unter unseren 60 Fällen fanden sich 9 Fälle mit auffälliger niedriger BKS; es blieben indessen nach gewissenhafter Umschau nur 2 Fälle mit ungeklärter hoher Senkungsbeschleunigung bzw. ungeklärter mässig beschleunigter Senkung übrig. Scheinbar normale Elektrophoreseergebnisse bei hoher BKS erweisen sich mitunter als fehlerhaft. Wichtig ist auch, dass auf die zeitliche Übereinstimmung der Messwerte von BKS, Elektrophorese, Serumlabilitätsproben, Blutbild etc. geachtet wird. Es ist erforderlich, dass diese Untersuchungen, besonders die, die das Bluteiweissbild betreffen, möglichst am gleichen Tage, mindestens aber an aufeinanderfolgenden Tagen angestellt werden. Während BKS, Serumlabilität, Fibrinogen und Blutbild langsamer reagieren, sind die Verschiebungen im Elektrophoresebild oft recht spontan. In unseren beiden Fällen schien uns die leichte α_2 -Globulinvermehrung (10,5 %) im einen Fall, die leichte Anämie (4 210 000 Ery) im anderen Fall nicht als ausreichend erklärende Ursachen für die hohe Senkungsbeschleunigung. Bei der Fbg-bestimmung ergab sich im einen Fall eine starke Hyperinose, im anderen eine leichte Hyperinose. Wenn auch aus diesen beiden Fällen keine voreiligen Schlüsse gezogen werden dürfen, so weisen sie doch auf die Bedeutung der Hyperinose bei hohen Senkungsbeschleunigungen hin, auf die in der folgenden Diskussion noch einzugehen sein wird.

IV. DISKUSSION

Betrachtung der Senkung bei normalem Fbg (24 Fälle) :

Unsere Fälle mit normalem Fbg-spiegel zeigen in der Regel eine mässig starke Senkungsbeschleunigung, die nur in Ausnahmefällen (6) auf Werte über 100 mm ansteigt. Anlass zur mässig beschleunigten Senkung geben vor allem γ - und α -Globulinvermehrungen, seltener β -Globulinvermehrungen. In 4 der erwähnten Ausnahmefälle mit BKS über 100 mm erklärt sich die hohe Senkungsbeschleunigung durch die gleichzeitig bestehende Anämie; der fünfte Fall ist durch eine besonders stark ausgeprägte Dysproteinaemie gekennzeichnet, d. h. sehr hohe α_1 -, α_2 - und γ -Globulinvermehrungen bei einer ungewöhnlichen Albuminabnahme auf 28,0 %. Bei der Deutung der hohen Senkungsbeschleunigung des 6. Falles lassen uns die gewohnten Daten im Stich. Nach WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾ nehmen wir an, dass die Veränderungen der Plasmaproteine nicht ausschliesslich quantitativer Natur sind, sondern dass auch qualitative Veränderungen der Plasmaproteine auftreten, die entscheidend in den Ablauf von Senkung und Serumlabilitätsreaktionen eingreifen können, insbesondere bei chronischen Prozessen wie in unserem Fall (chronische Lungen- und Kehlkopftuberkulose).

Senkung bei grenznormalem Fbg (12 Fälle) :

Bei den tiefnormalen Fbg-werten fanden sich ebenfalls mässig stark beschleunigte Senkungen. Nur in 2 Fällen mit deutlicher Anämie überstieg der 2-Stundenwert 100 mm. Die Senkungsbeschleunigung war in erster Linie auf γ - und β -Globulinvermehrungen und erst in zweiter Linie auf α_2 -Globulinerhöhungen durchzuführen.

Demgegenüber lagen die Senkungswerte bei den hochnormalen Fbg-werten merklich höher. Hier waren es vor allem die α_2 -Globuline, die neben dem leicht angestiegenen Fbg die Senkungsbeschleunigung hervorriefen. Bei dieser Gelegenheit sei auf die interessante Tatsache hingewiesen, dass Vermehrungen des Fbg und der α_2 -Globuline meist gemeinsam auftreten.

Senkung bei Fbg-verminderung (16 Fälle) :

Ganz anders war das Bild bei den Hypinosen. Hier trafen wir ohne Ausnahme normale bis leicht beschleunigte Senkungen an. Häufig bestanden erhebliche γ -Globulinvermehrungen, deren Einfluss auf den Ausfall der Senkungsreaktion aber durch den Fbg-mangel gebremst wurde.

Senkung bei Fbg-vermehrung (8 Fälle) :

Ein ebenfalls recht charakteristisches Bild bot sich bei den Hyperinosen: hier traten fast nur extrem, d.h. über 100 mm beschleunigte Senkungen auf, die stets von α_2 -Globulinvermehrung begleitet waren. Die Angaben von WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾, FOLKERS-MOEBIUS ⁴¹⁾, SCHULZ ⁴²⁾, FENDEL-GEROK ⁴³⁾ und MALMOS-BLIX ⁴⁴⁾, nach denen eine α_2 -Globulinvermehrung stets mit einer Fbg-vermehrung einhergeht, möchten wir nur teilweise bestätigen, nämlich dahingehend, dass stets bei Hyperinosen α_2 -Globulinvermehrung angetroffen wir, nicht aber umgekehrt. Denn lange nicht bei allen α_2 -Globulinvermehrungen beobachteten wir einen erhöhten Fbg-spiegel. Wenn auch bei den α_2 -Globulinvermehrungen der akuten Entzündungen die Hyperinosen überwiegen, so verfügen wir doch über ca. 20 Fälle mit α_2 -Globulinvermehrung bei normalem oder erniedrigtem Fbg! Bemerkenswert scheint uns noch die Tatsache, dass Hyperinosen (8) viel seltener auftreten als Hypinosen (16 unter 60 Fällen).

Aus diesen vorangestellten Befunden geht recht eindeutig die Tendenz der Senkungsreaktion hervor, die mit ansteigenden Fbg-werten zu Werten hoher und höchster Senkungsbeschleunigung, bei erniedrigten Fbg-werten aber zu leichter oder normaler Senkungsbeschleunigung neigt. Die Rolle des Fbg als senkungsbeschleunigender Faktor erscheint eminent wichtig. Man darf nun allerdings nicht übersehen, dass die BKS in einer Reihe von Fällen unabhängig vom Fbg-spiegel ausfällt. So registrierten wir 8 Fälle mit einer BKS von über 100 mm, bei denen das Fbg normale Werte zeigte. Hierbei treten die sonst erst in zweiter Linie (nach dem Fbg) wirksam werdenden senkungsbeschleunigenden Faktoren wie γ - und α -Globulinvermehrungen oder Anämie in Aktion.

Wir versuchten uns klar zu werden über das Ausmass der senkungsbeschleunigenden Wirkung der einzelnen Komponenten des Plasmaballungsfaktors, also des Fbg, der α -, β - und der γ -Globuline. Diese Untersuchung stösst bei Patienten mit Dysproteinaemien deswegen auf Schwierigkeiten, weil in den meisten Fällen mehrere Komponenten gleichzeitig verändert sind. Isolierte α_2 - oder γ -Globulinvermehrungen kommen häufig vor. Eine Hyperinose ohne Globulinverschiebungen findet sich indessen nur äusserst selten. Im allgemeinen sind Fbg-vermehrungen mit Verschiebungen der Globuline vergesellschaftet. Die Erkenntnisse von GORDON-WARDLEY ⁹⁾, JORPES ¹⁰⁾, und insbesondere von WUHRMANN-WUNDERLY ¹¹⁾, nach denen sich die quantitative senkungsbeschleunigende Wirkung in folgender Formel ausdrückt:

Fbg: $\gamma + \beta : \alpha : \text{Alb} = 100:20:2:1,5$, sind z. T. tierexperimentell gewonnen worden, und deshalb mit Vorsicht auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen.

Dass das Fbg als senkungsbeschleunigender Faktor an erster Stelle steht, entnehmen wir einmal der Tatsache, dass sämtliche Fbg-vermehrungen unserer Untersuchungsreihe von hohen Senkungsbeschleunigungen begleitet sind, zum anderen den Angaben von WESTERGREN ¹⁾, KATZ-LEFFKOWITZ ²⁾, LEFFKOWITZ ³⁾, FRIMBERGER ⁴⁾, KLIMA-BODART ⁵⁾, GOHR ⁶⁾, WALDEN-STROEM ⁷⁾ und WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾, die eingangs der Arbeit angeführt wurden.

Senkungsfälle über 100 mm:

Überblickt man freilich sämtliche Senkungsfälle über 100 mm (15 von 60 Patienten), so scheint das Primat des Fbg weniger überzeugend. Während bei allen Hyperinosen hohe Senkungsbeschleunigungen festzustellen sind, ist das Umgekehrte nicht der Fall: Das Fbg war nur in 7 Fällen vermehrt, in den restlichen 8 Fällen aber normal. Eine hohe Senkungsbeschleunigung kommt offensichtlich auch ohne Hyperinose zustande, und zwar durch das Zusammenwirken von Globulinvermehrungen und Anämie. Bei isolierten γ -Globulinvermehrungen fanden sich stets mässig beschleunigte Senkungen, nie über 100 mm, desgleichen bei isolierten α_2 -Globulinvermehrungen. Anämien, solange sie nicht die 3 000 000 Erythrozytenzahl unterschreiten, wirken etwas weniger stark beschleunigend als γ - oder α_2 -Globuline. Beim Zusammentreffen von γ - und α_2 -Globulinvermehrung und Anämie addieren sich die senkungsbeschleunigenden Wirkungen und eine BKS von über 100 mm ist das Ergebnis.

Was bei den Senkungen über 100 mm auffällt, ist die jeweils anzutreffende Anämie. Sie tritt als letzter senkungsbeschleunigender Faktor zu Fbg, γ - und α -Globulinen hinzu. In 3 Ausnahmefällen, die keine Anämie zeigten, bestand zweimal Hyperinose und einmal eine besonders starke Dysproteinämie mit nur 28,0 % Albuminen, so dass uns die hohe BKS nicht überrascht. Die starke Albuminverminderung bei den extrem hohen Senkungen scheint uns ein weiteres Charakteristikum. Stellt man Vergleiche an zu mässig beschleunigten oder normalen Senkungen bei unseren anderen Fällen, so bemerkt man, dass die Fälle mit extrem hoher Senkung mit besonders niedrigen Albumingehalten einherzugehen pflegen.

Weitere ins Gewicht fallende Einflüsse auf die BKS gehen von den Gallensäuren und von der Azidose aus. Wie schon im Mittelteil beschrieben,

gehen manche überraschende Senkungshemmungen auf die Anwesenheit von Gallensäuren im Blut (etwa bei Ikterus) oder auf Azidose (bei schweren Herzinsuffizienzen) zurück. Dabei können gelegentlich trotz deutlicher Globulin-erhöhungen in der Elektrophorese die BKS-werte vollkommen normal sein. Diese Gesichtspunkte sind bei der Analyse des Bluteiweissbildes sehr wohl zu beachten, so z.B. wenn man bei niedriger oder normaler BKS eine Hypinose vermutet.

Trotz seines gewiss geringen Einflusses auf die Senkung sei kurz auf die Bedeutung des Gesamteiweissgehaltes eingegangen. Man ist heute allgemein der Auffassung, dass die Serumlabilität nicht vom Gesamteiweiss abhängig ist, sondern vom Verhältnis der einzelnen Fraktionen untereinander. Vergleicht man im einzelnen Fall BKS und Refraktometerwert, so finden sich hohe Senkungen bei allen Refraktometerwerten, und man vermisst jegliche Abhängigkeit. Errechnet man jedoch den Durchschnitt der niedrigsten 10 Refraktometerwerte unserer 60 Fälle (5,83) und der dazu gehörigen durchschnittlichen Senkung (33/54 mm), so macht sich ein geringer Unterschied bemerkbar gegenüber dem Durchschnitt der höchsten 10 Refraktometerwerte (8,16), dem eine durchschnittliche Senkung von 47/65 mm entspricht. Eine geringe senkungsbeschleunigende Wirkung kann dem Gesamteiweiss also doch nicht abgesprochen werden. Sie kann aber ihrer Geringfügigkeit wegen ruhigen Gewissens vernachlässigt werden. Der Vollständigkeit halber sei auf die vernichtende Kritik hingewiesen, der die refraktometrische Gesamteiweisbestimmung bei WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾, Seite 88 anheimfällt. Dessen ungeachtet wird diese eigentlich obsoleete Methode jedoch leider an den meisten Kliniken noch gehandhabt.

Nebenbefund: "Dominanz des kurzen Weltmann-Bandes":

Bei der Betrachtung der Serumlabilitätsproben in Beziehung zum Fbg-gehalt stiessen wir auf einen interessanten Nebenbefund, über den hiermit berichtet sei. Das Weltmann-Band (WB) fällt bei normalem Fbg-spiegel wechselnd aus, d.h. es richtet sich als Serumreaktion nach den Globulinverschiebungen. Bei den Hypinosen steht das breite WB wegen der häufigen γ -Globulinvermehrung bei Lebererkrankungen im Vordergrund. Bei den Hyperinosen erscheint das WB meist verkürzt, wegen der mit der Fbg-vermehrung einhergehenden α_2 -Globulinvermehrung. Was uns jedoch besonders auffiel, war, dass das WB in weitaus den meisten Fällen (44 von 60) verkürzt ausfällt, obgleich zu- meist eine gleichzeitige γ -Globulinvermehrung vorliegt!! WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾ sprechen von einer "Dominanz des breiten WB". Dabei sollen

Einflüsse mit verlängernder Tendenz hie und da das Übergewicht über gleichzeitig verkürzende Faktoren halten. Diese Ansicht können wir mit nicht teilen. Wir sind eher geneigt, von einer "Dominanz des kurzen WB" zu sprechen, die wir in 19 Fällen unter 60 beobachteten. In allen diesen Fällen bestand jeweils eine ausgeprägte Vermehrung der γ -Globuline neben einer solchen der α - und/oder β -Globuline. Stets war das WB verkürzt und zwar durchschnittlich auf Kg 4. In weiteren 5 Fällen mit denselben Globulinverschiebungen war das WB "verschleiert". Eine Verlängerung des WB zeigte sich nur bei isolierten γ -Globulinvermehrungen. Die "Dominanz des kurzen WB" war unseren Beobachtungen nach gesetzmässig; eine Ausnahme, d. h. eine "Dominanz des breiten WB" wurde in keinem einzigen Fall gefunden! Wohl vermögen α - und β -Globulinvermehrungen (insbesondere Vermehrungen von α_2 - und β_1 -Globulinen) die Wirkung der γ -Globuline auf den Ausfall des WB hintanzuhalten, nicht aber umgekehrt.

Wie verhielt sich nun das Fbg bei den verschiedenen Erkrankungsgruppen?

Akute und chronische Entzündungen:

Bei den akuten Entzündungen ermittelten wir eine Tendenz zur Hyperinose, während der Fbg-spiegel bei den chronischen Entzündungen durchweg im Bereich der Norm lag. Nicht immer trafen wir bei den akuten Entzündungen Fbg-vermehrung an, doch gehört die Hyperinose zweifellos zum Vollbild der akuten Entzündung, was besonders bei der akuten Lobärpneumonie deutlich wird. Zur Reaktionskonstellation der akuten Entzündung (WUHRMANN-WUNDERLY⁸⁾) mit: hoher Senkungsbeschleunigung, α_2 -Globulinvermehrung, Albuminverminderung, kurzem WB, CdR +, Thymol ϕ , Takata ϕ , Leukozytose, normaler Erythrozytenzahl, hohem Gesamtcholesterin und Cholesterinester möchten wir demnach die Hyperinose als charakteristisches Zeichen des Plasmaeiweissbildes bei akuten Entzündungen hinzufügen. Das Bild der Globuline ist Ausdruck der aktuellen Reaktionslage des Organismus; das Ausmass der verschiedenen krankheitsbedingten Globulinverschiebungen entspricht der humoralen Reaktion des RES. Da auch das Fbg von RES-Zellen (in der Leber) gebildet wird, entspricht auch der Fbg-spiegel dieser aktuellen Reaktionslage. Das Bluteiweissbild ist an ein vorher beeinflusstes RES gebunden. Vom humoralen Standpunkt aus gesehen, macht ein Organismus eine zweite Erkrankung nie in der gleichen Weise durch wie das erste Mal. Vielleicht erklärt sich hieraus die Diskrepanz zwischen Hyperinose bei den einen und normalem Fbg-gehalt bei den anderen akuten Entzündungen. Wahrscheinlich ist diese Tatsache auch der Grund für den meist normalen Fbg-spiegel bei den chronischen Entzündungen.

Die Reaktionslage der schweren chronischen Entzündung, wie sie LEY-EBNER ⁵³⁾ beschreiben, d.h. mit folgenden Symptomen: hohe bis mässig beschleunigte BKS, γ -Globulinvermehrung, Albuminverminderung, langem WB, CdR ++, Thymol ++, Takata +, Leukopenie, Anämie, niedrigem Gesamtcholesterin und Cholesterinester geht unseren Erfahrungen gemäss stets mit normalem Fbg-gehalt einher. Die Senkungsbeschleunigung, die in den meisten Fällen chronischer Entzündungen nicht so hoch ist wie bei Fällen mit akuten, geht demnach in diesen Fällen auf Globulinverschiebungen zurück.

Morbus HODGKIN:

Hier konnten wir kein besonders charakteristisches Verhalten des Fbg-spiegels feststellen. Es fanden sich normale und leicht erhöhte Werte. Offenbar steht das Fbg nicht in unmittelbarer Beziehung zur Erkrankung der Lymphogranulomatose.

Malignome:

Bei den Leukämien ist eine auffallende Hypinose hervorzuheben. Sie tritt nicht in allen Leukämie-Fällen auf, kann aber extreme Formen annehmen. Wir bringen sie mit einer Schädigung der RES-Zellen in der Leber in Verbindung. Die von uns beobachteten Fälle mit Hypinose gingen mit dementsprechenden stark pathologischen Serumlabilitätsproben und Störungen im weissen und roten Blutbild einher.

Bei den Fällen mit gesichertem Bronchialcarcinom hatten wir nach den Angaben von SCHULZ ⁴²⁾ erhöhte Fbg-werte erwartet. Statt dessen ergab sich ein recht wechselhaftes Bild von normalem, vermindertem und vermehrtem Fbg. Da wir nur über 4 Fälle von Bronchialcarcinom verfügen, wären weitere Fbg-untersuchungen in dieser Erkrankungsgruppe wünschenswert. Die Hyperinose scheint aber doch nicht obligatorisch für das Bronchialcarcinom zu sein. Bemerkenswert ist vielleicht, dass das α_2 -Globulin unabhängig vom Fbg-spiegel (!) in allen Fällen stark erhöht war.

Lebererkrankungen:

Bei den Lebererkrankungen waren wir nach den sich widersprechenden Befunden von SCHULZ ⁴²⁾ einerseits und FRANKLIN-BEAN-PAUL-ROUTH-HUERGA-POPPER ²⁹⁾, GROS ⁴⁹⁾, WUHRMANN-LEUTHARDT ⁵⁰⁾, WITHMAN-ROSS-MILLER-LEWIS ⁵¹⁾ und SCHNEIDERBAUR-RETTENBACHER ⁵²⁾ andererseits gespannt auf die Höhe des Fbg-spiegels. Da wir durchweg Hypinosen leichte-

rer und schwererer Natur antrafen, die stets mit deutlichen Leberparenchymschäden verknüpft waren, können wir die Angaben von Schulz bestätigen. Unsere Ergebnisse sprechen klar für die Bildung des Fbg in der Leber, allerdings nicht unmittelbar gegen eine extrahepatische Fbg-bildung. Diese extrahepatische Fbg-bildung vorerst ablehnend bzw. vernachlässigend, möchte uns die Fbg-bestimmung als geeignete Leberfunktionsprobe erscheinen. Hierzu sind allerdings weitere Untersuchungen erforderlich. Bei Fällen mit kurz bestehendem Ikterus, in denen noch kein Leberparenchymschaden entstanden war, zeigte sich der Fbg-spiegel erwartungsgemäss auf normaler Höhe.

Bei Fällen mit schwerer Herzinsuffizienz ist nicht eine Hypinose die Ursache der normal ausfallenden Senkung (bei gleichzeitigem entzündlichen Zeichen wie α - und γ -Globulinvermehrungen), sondern Azidose, kompensatorische Polyglobulie oder Hydrämie wie sie ein hämodynamisches Kreislaufversagen mit sich bringt. Vom Symptom der Leberstauung, darf nicht ohne weiteres auf einen Leberparenchymschaden geschlossen werden. Das Fbg war in unseren Fällen normal hoch. Nach welcher Zeit sich eine bestehende Leberstauung in Störungen der Leberfunktion manifestiert, bleibt noch abzuklären. Möglicherweise ist im Endstadium der Erkrankung eine Fbg-verminderung anzutreffen. Vielleicht tritt auch als erstes eine qualitative Aenderung des Fbg auf?

Wie weit vermochte nun die Bestimmung des Fbg-spiegels zunächst unerklärlich niedrige und hohe Senkungsbeschleunigungen aufzuklären?

Bei den niedrigen Senkungen mit Globulinverschiebungen oder anderen senkungsbeschleunigenden Faktoren sind zunächst senkungsverlangsamende Momente wie die Anwesenheit von Gallensäuren im Blut bei Leber-Gallen-Erkrankungen oder Azidose etc. bei Herzinsuffizienz auszuschliessen. In den übrigbleibenden Fällen mit rätselhafter niedriger Senkung gewahrten wir ohne Ausnahme eine Fbg-verminderung. Starke Hypinosen vermögen die Wirkung von γ -Globulinvermehrungen auf 35,0 % oder 53,0% neben möglicherweise bestehender Anämie von 3 300 000 Ery völlig oder nahezu hintanzuhalten. Die Hypinose spielt also eine entscheidende Rolle bei der Bremsung der Senkungsbeschleunigung. Damit muss gleichzeitig der Bestimmung des Fbg entscheidende aufklärende Bedeutung in diesen Fällen eingeräumt werden.

Es muss nochmals betont werden, dass demgegenüber Fälle mit hoher

Senkungsbeschleunigung ohne erkennbare senkungsbeschleunigende Ursachen wie Globulinverschiebungen, Anämie etc. nur äusserst selten beobachtet werden. Auch WUHRMANN-WUNDERLY ⁸⁾ machen diese Feststellung. Wir trafen unter unseren 60 Patienten nur 2 derartige Fälle an. Dass wir in beiden Fällen eine Fbg-vermehrung massen, gibt uns Anlass, auch hier auf die Bedeutung der Fbg-bestimmung hinzuweisen.

Wozu dient, fragen wir abschliessend, die Fbg-bestimmung in der Klinik und wann erscheint sie besonders angezeigt? Eine Analyse des Bluteiweissbildes wird heute in den meisten Kliniken von BKS, Serum-Papieroelektrophorese, den 4 Serumlabilitätsproben CdR, Thymol, Takata, Weltmann-Band und Blutbild ausgehend durchgeführt. In den meisten Fällen wird der Überblick über die Bluteiweisskörper, den man sich damit verschafft, ausreichen. In einer ganzen Reihe von Fällen treten jedoch Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Reaktionen auf, zu deren Aufklärung es weiterer Untersuchungen bedarf. Dies gilt auch bei ungewöhnlichen Senkungsbeschleunigungen oder -verlangsamungen, denen unser besonderes Interesse gewidmet war: die Berücksichtigung des Alters des Patienten birgt eine bessere Deutungsmöglichkeit der Befunde in sich und schränkt die Schwankungsbreite der Messwerte ein. Die Erythrozytenzahl, die Anwesenheit von Gallensäuren im Blut bei Leberaffektion (erkennbar an pathologisch erhöhtem Bilirubinspiegel), Azidose bei Herzdekompensation, alles das muss zur Begutachtung einer Senkungsreaktion herangezogen werden. Den Serumlabilitätsreaktionen und der Elektrophorese gegenüber ist die BKS die einzige Plasmareaktion. Da die BKS aber von zu vielen sich oft entgegen wirkenden Faktoren beeinflusst wird, kann man vom Ausfall der Senkungsreaktion allein nicht auf die Höhe des Fbg-spiegels schliessen. Das Fbg gehört nicht nur zum Plasmaeiweissbild, es ist nachweislich sogar der die Senkung am stärksten beeinflussende Anteil des sog. PBF. Der erhöhte oder erniedrigte Fbg-spiegel vermag in den meisten Fällen ungeklärte hohe oder niedrige Senkungsfälle zu erhellen. Bislang scheiterte die Fbg-bestimmung in der Klinik an der Umständlichkeit, Kostspieligkeit und an der Ungenauigkeit der Methoden. Die Schulz'sche volumetrische Hitzefibrinbestimmung bietet bei aller eleganten Einfachheit eine ausreichende Exaktheit. Ihre Fehlerbreite war in unseren Untersuchungen bei Gesunden und Kranken mit 1,4 % denkbar gering. Die Schulz'sche Methode in ihrer Unabhängigkeit von anderen klinischen Laboruntersuchungen ist auch insofern wertvoll, als das Gesamtbild der Plasmaproteine von einer neuen Seite her bereichert wird. Wir möchten sogar sagen, ein Plasmaeiweissbild ohne Fbg-bestimmung sei unvollständig. Spezielles Interesse verdient der

Fbg-gehalt des Plasmas bei Gerinnungsstörungen (konstitutionelle A fibrinogenämie, Hämophilie), Leberaffektionen speziell bei Lebercirrhosen mit ausgeprägten Leberparenchymschäden. Hier könnte die Fbg-bestimmung eine Unterstützung der Galactosebelastung darstellen. Weitere Erkrankungen mit besonderen Beziehungen zum Fbg-spiegel sind akute Pneumonien, Leukämien, insbesondere Fälle mit Panmyelopathie und Fälle mit ungeklärter hoher oder niedriger Senkung. Inwieweit das Fbg bei Nephrosen, Bronchialcarcinom und Herzinfarkten eine wichtige Rolle spielt, ist noch nicht endgültig entschieden.

Eine erkleckliche Anzahl weiterer Forschungen erscheinen uns wünschenswert:

1. Bei Hyperinosen auch qualitative Fbg-veränderungen ?
2. Stellt die Altersdyskolloidität des Plasmas (Tendenz zu den grobdispersen Phasen einschl. Fbg) einen krebswachstumfördernden Faktor dar ?
3. Verwendung defibrinierten Serums (durch Schulz'sche Hitzefibrinausfällung) zur Papierelektrophorese. Frage: Wandern die Albumine und Globuline unverändert ?
4. Fbg-bildung auch in Plasmazellen ? Fbg-bestimmung bei Plasmozytomen, Panmyelopathien !
5. Zusammenhang zwischen Fbg und α_2 -Globulinen ? Fbg $\rightarrow$ α_2 -Globuline aber nicht α_2 -Globuline $\rightarrow$ Fbg ?
6. Fbg-spiegel bei Bronchialcarcinom, Nephrosen, Herzinfarkt.
7. Fbg-bestimmung als Leberfunktionstest ! Fbg bei positiver Galactoseprobe, bei Ikterus, bei Leberstauung, bei Leberparenchymschäden.
8. Wann treten nach Leberstauung Leberparenchymschäden (Hypinose ?) auf ?
9. "Dominanz des kurzen Weltmann-Bandes" !

Die Bedeutung, die dem Fibrinogen als einem der wichtigsten Anteile des Plasmaeiweißbildes zukommt, darf nicht dazu verleiten, das Fibrinogen isoliert zu betrachten. Stets muss es in Zusammenschau mit dem Serum-eiweißbild studiert werden. Auch das humorale Bluteiweißbild darf natürlich nicht für sich allein verwertet werden, sondern in Zusammenhang mit dem z. B. bei allen akuten Infektionskrankheiten in der ersten Zeit viel aktuellen zellulären Blutbild und mit den übrigen klinischen, röntgenologischen

und bakteriologischen Befunden. Wir sind uns bewusst, dass der Gefahr, das Bluteiweissbild zu sehr isoliert vom Patienten und vom übrigen Krankheitsgeschehen zu sehen und damit zu überbewerten, energisch begegnet werden muss. Aus diesem Grunde sei abschliessend mit Nachdruck auf das Primat hingewiesen, das nach wie vor einer genauen klinischen Untersuchung, namentlich einer guten Anamnese, der Inspektion, der Palpation, der Perkussion und Auskultation zukommt. Wie alle Reaktionen, die der Analyse des Bluteiweissbildes dienen, auf die Rolle eines wertvollen Hilfsmittels beschränkt bleiben sollen, so auch die Bestimmung des Fibrinogens.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Fibrinogen ist der die Senkungsbeschleunigung am stärksten beeinflussen-
de Faktor. Es lässt sich mit der Senkungsreaktion nicht einwandfrei erfassen,
da zu viele andere Faktoren auf die Senkung teils beschleunigend, teils ver-
langsamend einwirken. Bislang war an eine Fibrinogenbestimmung für den
Kliniker am Krankenbett und den Praktiker wegen zeitraubender Umständlich-
keit, kostspieligen Apparaturaufwandes und ungenügender Genauigkeit der
Methoden nicht zu denken.

Die Schulz'sche volumetrische Hitzefibrinbestimmung wurde in 30 Untersu-
chungen an Gesunden, 30 Doppelbestimmungen bei Gesunden und Kranken
und in Versuchen mit CaCl_2 erprobt. Sie zeigte bei bestechender Einfachheit
eine Fehlerbreite von 1,4 % und damit ausreichende Exaktheit. In Anlehnung
an die Schulz'schen Mittelwerte, die jeweils auf die verschiedenen Alters-
stufen bezogen sind, wurde mit einer physiologischen Schwankungsbreite des
Fibrinogens von $\pm 150 \text{ mg\%}$ gearbeitet.

Bei den Fibrinogenbestimmungen bei 60 Patienten traf man erwartungsgemäss
auf Senkungsbeschleunigungen bei Hyperinosen, auf Bremsung der Senkungs-
beschleunigung bei Hypinosen. Das Primat des Fibrinogens unter den senkungs-
beschleunigenden Faktoren ist deutlich erkennbar. Doch kommen auch Fälle
von hoher Senkungsbeschleunigung ohne Fibrinogenvermehrung zustande und
zwar durch das Zusammentreffen von Globulinverschiebungen und Anämie.
Es gibt auch Fälle niedriger Senkung ohne Hypinose; hier sind dann Gallen-
säuren oder CO_2 im Blut vermehrt. Ein Einfluss des Gesamteiweissgehaltes auf
die Senkungsbeschleunigung ist zwar vorhanden, aber so gering, dass er ver-
nachlässigt werden kann. Im übrigen wird die refraktometrische Gesamtei-
weissbestimmung heute allgemein als obsolet angesehen.

Die Zusammenhänge zwischen Fibrinogenvermehrung und α_2 -Globulinvermehrung bedürfen noch weiterer Erforschung. Es wurden zwar regelmässig bei Hyperinosen α_2 -Globulinvermehrung gefunden (Bronchialcarcinom), nicht aber etwa eine Fibrinogenvermehrung bei allen α_2 -Globulinvermehrungen.

Als Nebenbefund wird in zahlreichen Fällen eine "Dominanz des kurzen Weltmann-Bandes" beobachtet, die der Wuhrmann-Wunderly'schen "Dominanz des breiten Westmannbandes" gegenübergestellt wird. Letztere wurde in keinem Fall gefunden.

Es wurden Fibrinogen-Untersuchungen bei 60 Patienten angestellt. Bei den akuten Entzündungen werden Hyperinosen, bei den chronischen Entzündungen normale Fibrinogenwerte beschrieben. Bei Lebererkrankungen besteht eine Tendenz zu Hypinose, insbesondere bei ausgesprochenen Leberparenchymschäden. Hierin wird eine Möglichkeit der Verwendung der Fibrinogenbestimmung als Leberfunktionstest erblickt. Allerdings wird dabei die alleinige bzw. hauptsächliche Bildung des Fibrinogens in der Leber vorausgesetzt. Dies ist noch nicht exakt bewiesen. Bei Leukämien können u.U. extreme Fibrinogenverminderungen festgestellt werden, ebenso bei Hämophilie. Bei Fällen mit Bronchialcarcinom zeigten sich wechselnde Bilder. Die nach Angaben von Schulz erwartete Hyperinose stellte sich nicht regelmässig ein. Bei der Makroglobulinämie Waldenstroem versagt die Schulz'sche Fibrinogenbestimmung, da die Makroglobuline gemeinsam mit dem Fibrinogen bei 56° auszufallen scheinen. In häufig zu beobachtenden Fällen mit auffällig niedriger oder normaler Senkungsbeschleunigung wurden Hyperinosen im Blut ermittelt; in demgegenüber wesentlich seltener zu beobachtenden Fällen mit auffällig hoher Senkungsbeschleunigung (ohne Elektrophorese- und Serumlabilitätsveränderungen) zeigte sich Fibrinogenvermehrung.

Die gute klinische Brauchbarkeit der quantitativen Fibrinogenbestimmung wird dargelegt, ihre allgemeinen und speziellen Anwendungsmöglichkeiten angegeben. Das Fibrinogen ist der wichtigste Anteil des Plasmapallungsfaktors; ohne das Fibrinogen ist das Bluteiweissbild unvollständig. Kurz wird auf weiter erforderliche Untersuchungen hingewiesen.

Die Fibrinogenbestimmung wird in den Rahmen des gesamten Bluteiweissbildes gestellt, dieses wiederum in die Zusammenschau mit zellulärem Blutbild und allen übrigen klinischen Befunden, wobei das Primat von guter Anamnese, Inspektion, Palpation, Perkussion und Auskultation unangetastet bleiben muss.

Herrn Professor Dr. med. H. LEY bin ich zu grossem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas der Dissertation, für sein stetes Interesse bei der Durchführung der Arbeit sowie für seine selbstlose entgegenkommende Art.

VI. LITERATURANGABEN

- 1) WESTERGREN, A.: *Ergebn.d.Inn.Med.* 1924, H. 26
S. 577 - 732
- 2) KATZ, G.-LEFFKOWITZ, M.: *Ergebn.d.Inn.Med.* 1928, H. 33
S. 266 - 392
- 3) LEFFKOWITZ, M.: Monographie "Die Blutkörperchensen-
kung", 1936, Urban & Schwarzenbg.
Verl.
- 4) FRIMBERGER, F.: *Ergebn.d.Inn.Med.* 1942, H. 61
S. 680 - 785
- 5) KLIMA, R.-BODART, F.: Monogr. "Blutkörperchensenkung,
Koagulationsband und Blutbild", 1947
Urban & Schwarzenbg Verl.
- 6) GOHR, H.: *Ärztl. Laborat.* 1956, S. 403 - 433
- 7) WALDENSTROEM, J.: *Thannhausers Lehrb. d. Stoffwechsel-
krankh. - Thieme Verl.* 1957,
S. 455 - 495
- 8) WUHRMANN, F.-WUNDERLY, "Die Bluteiweisskörper des Menschen",
Ch.: 1957, Benno Schwabe Verl.
- 9) GORDON - WARDLEY: *Biochem. Journal* 1943, H. 37, S. 393
- 10) JORPES, E.: *Acta physiol.scand.* 1944, H. 7, S. 1
- 11) WUHRMANN, F.-WUNDERLY, "Die Bluteiweisskörper des Menschen",
Ch.: 1947, Benno Schwabe Verl.
- 12) HORST, W.-LINDENSCHMIDT, *Ärztl.Forschg.* 1948 , S. 118 - 122
T.:
- 13) COHN, E.J.: *J. amer.chem.Soc.* 1946, H. 68, S.459
- 14) SCHULZ, F.H.: *Zeitschr.f.Alterforschg.* 1951, H. 5,
S. 192 - 196
- 15) GRASSMANN, W.-HANNIG,K.: *Dt.med.Wschr.* 1951, Jg 76, H. 11,
S. 333 - 336

- 16) ESSER, H.-HEINZLER, F.: *Klin. Wschr.* 1952, Jg 30, H. 40/41, S. 991 - 993
- 17) JAHNKE, K.: *Ärztl. Forsch.* 1952, H. 1, S. 145
- 18) GEROK, W.: *Klin. Wschr.* 1953, Jg 31, H. 5/6, S. 135
- 19) SCHULZ, F. H.: *Ärztl. Laborat.* 1956, H. 2, S. 299-308
- 20) BERKES, I. -KARAS, V.: *Biochem. Zeitschr.* 1953, H. 324, S. 499
- 21) ANTONINI, F. -PIVA, G.: *Sperimentale* 1953, H. 103, S. 324 - 330
- 22) SCHEIFFARTH, F.: *Ärztl. Laborat.* 1955, H. 1, S. 105
- 23) HIRSCH, A. -CATTANEO, C.: *Rivista tbc* 1955, H. 3, S. 245 - 259 und *Arch. of Biochem. and Biophys.* 1956, H. 61, S. 27 - 37
- 24) SCHNEIDERBAUR, A. -
 RETTENBACHER, F.: *Wien. Med. Wschr.* 1955, Jg 105, H. 35/36, S. 720 - 723 und *Wien. Med. Wschr.* 1956, Jg 106, S. 492
- 25) BENNHOLD, H.: *Med. Klin.* 1954, Jg 49, H. 1, S. 8-11
- 26) ANTWEILER, H.J.: *Monogr. "Quantitative Elektrophorese"*, 1952, Springer Verl. Heidelberg
- 27) SCHULZ, F.H.: *Ärztl. Laborat.* 1955, H. 1, S. 107-110
- 28) WUNDERLY, Ch.: *Monogr. "Papierelektrophorese"*, 1954, Sauerländer Verl. Aarau-Frankfurt
- 29) FRANKLIN, M. -BEAN, W. -
 ROUTH, J. -HUERGA, J. and
 POPPER, H.: *J. Clin. Invest.* 1951, H. 30, S. 718
- 30) FISCHBACH, E.: *Grundr. d. path. Physiol.* 1956, S. 266, Müller & Steinicke Verl. München
- 31) REECE, M.W. -JEPSON, R.P.: *Angiology* 1957, H. 8, S. 323 - 327

- 32) KERRINNES-JAUERNIG, E.-
KNOBLOCH, H.: Zeitschr. f. Altersforsch. 1953,
H. 7, S. 25 - 29
- 33) NOECKER, J.-BEMM, H.: Zeitschr. f. Altersforsch. 1955, H. 9,
S. 222 - 232 und S. 328 - 339
- 34) LASCH, F.: Wien. Arch. Inn. Med. 1931, H. 22,
S. 155
- 35) BERGEL, A.: Zeitschr. f. Altersforsch. 1939,
H. 1, S. 27 - 37
- 36) ABDERHALDEN, E. & R.: Zeitschr. f. Altersforsch. 1941,
H. 3, S. 309
- 37) SOERGEL: Inaug. Diss. 1944, Leipzig
- 38) BOCK, I.: Nord. Med. 1948, H. 38, S. 797
- 39) BUERGER, M.: Mü. Med. Wschr. 1950, H. 92, S. 10
- 40) RAFSKY, H.-BRILL, A.-
STERN, K.-COREY, H.: Amer. J. med. Sci. 1953, H. 224
S. 522
- 41) FOLKERS, B.-MOEBIUS, S.: Dt. Med. Wschr. 1951, Jg 76, H. 40
S. 1234 - 1237
- 42) SCHULZ, F.H.: "Das Fibrinogen", 1953, Thieme Verl.
Leipzig
- 43) FENDEL, H.-GEROK, W.: Virchows Arch. path. Anat. 1955,
H. 327, S. 314
- 44) MALMOS, H.-BLIX, G.: Acta med. scand. Suppl. 1946,
H. 170, S. 280
- 45) SCHMID, H.-RIES, W.: Dt. Z. f. Verd. u. Stoffw.kr. 1947,
H. 11, S. 37
- 46) SCHULZ, F.H.: Dt. Z. f. Verd. u. Stoffw.kr. 1954
H. 14, S. 167
- 47) HENLEIN, H.: Z. ges. exp. Med. 1943, H. 112,
S. 535
- 48) WHIPPLE, G.: Amer. J. Physiol. 1914, H. 33, S. 50

- 49) GROS, W.: Z. exp. Med. 1937, H. 101, S. 519
- 50) WUHRMANN, F. -LEUTHARDT, F.: Helv. med. Acta 1938, H. 5, S. 539
- 51) WITHMAN, J.F. -ROSSMILLER, J. Laboratory and Clin. Med. 1950,
H.R. -LEWIS, L.A.: H. 35, S. 167
- 52) SCHNEIDERBAUR, A. - Wien. Med. Wschr. 1954, Jg 104,
RETTENBACHER, F.: H. 39, S. 781 - 784
- 53) LEY, H. -EBNER, R.: Dt. Med. Wschr. 1956, Jg 81, H. 48,
S. 1922 - 1936.

LEBENS LAUF

Am 11. Januar 1934 wurde ich als Sohn des Dr. med. et phil. Ernst-Ewald Eugen Edmund Friedrich Bauke und seiner Frau Hella, geb. Odernheimer in Frankfurt /Main geboren.

Aufgewachsen in Heilbronn /Neckar, legte ich im Frühjahr 1953 an der dortigen Robert-Mayer-Oberschule die Reifeprüfung ab. Vom SS 1953 bis zum WS 1958/59 studierte ich in Freiburg i. Br., Heidelberg und München Medizin.

Im SS 1955 bestand ich das Physikum in Heidelberg, im SS 1959 das medizinische Staatsexamen in München.

